

Hospital Pediátrico «Juan M. Márquez»

Hígado graso no alcohólico en niños obesos

Dra. Larisa Pacheco Torres,¹ Dr. Regino Piñeiro Lamas,² Dra. Trini Fragoso Arbelo,³ Dra. María del Carmen Valdés Alonso⁴ y Dra. Ronelsis Martínez⁵

RESUMEN

La prevalencia del hígado graso no alcohólico en la obesidad está aumentando entre las enfermedades crónicas del hígado en las edades pediátricas. El propósito de la investigación fue conocer la frecuencia de esta enfermedad en los niños obesos y su asociación con algunas variables clínicas y de laboratorio que pudieran tener un valor predictivo, así como la respuesta al tratamiento dietético. Se estudiaron 44 niños y adolescentes obesos, de uno y otro sexo, con edades comprendidas entre los 4 y los 16 años. A todos los pacientes se les realizó glicemia en ayunas, colesterol total, triglicéridos, aminotransferasas séricas y ultrasonido hepático, y se diagnosticó el hígado graso no alcohólico cuando existió aumento de la ecogenicidad de la glándula. Se indicó dieta de 1 200 kcal y se valoraron los resultados del tratamiento a los 6 meses. La frecuencia de hígado graso en nuestro estudio fue del 48 %. Las variables clínicas de valor predictivo de hígado graso no alcohólico fueron la obesidad severa y la evolución de la obesidad por más de 3 años. Las variables de laboratorio no ofrecieron un valor predictivo ($p > 0,05$). Observamos que la reducción de peso ejerció un efecto favorable en la desaparición del hígado graso no alcohólico.

Palabras clave: Obesidad en niños y adolescentes, hígado graso no alcohólico.

La obesidad es un síndrome o trastorno nutricional multifactorial complejo con causas genéticas, conductuales y ambientales¹ y constituye la forma más común de malnutrición en los países desarrollados y en muchos en vías de desarrollo.¹⁻³ La obesidad ha ido alcanzando proporciones epidémicas y su prevalencia en niños y adolescentes va en aumento. Ésta trae consigo complicaciones que se producen desde la edad pediátrica, tal es el caso de la hipertensión arterial,^{1,4} de trastornos lipídicos,^{5,6} de insulinoresistencia asociada o no a la intolerancia de los hidratos de carbono o diabetes mellitus de tipo 2^{7, 8} y de esteatosis hepática,¹ entre otras.

Los pacientes con hígado graso no alcohólico (HGNA) no tienen signos clínicos de la enfermedad, pero se pueden presentar con dolor en el hipocondrio derecho, fatiga y debilidad. Ha sido también asociado al síndrome metabólico X (síndrome de insulinoresistencia), que se caracteriza principalmente por diabetes mellitus de tipo 2, insulinoresistencia, hipertensión arterial, hiperlipemia, aterosclerosis y otras afecciones.⁹

La esteatosis del HGNA se define desde el punto de vista anatomopatológico como una acumulación de grandes glóbulos grasos en el citoplasma, los cuales interfieren en la función metabólica normal de este. Cuando las noxas que favorecen dicha condición se mantienen por largos períodos de tiempo producen inflamación y fibrosis, es decir una evolución anatomopatológica de la esteatosis hacia la esteatohepatitis, luego a la esteatonecrosis y finalmente a la cirrosis hepática. El HGNA del paciente obeso se asemeja al daño hepático producido por el alcohol.¹⁰

La patogenia del HGNA no está bien aclarada aún, pero se conoce que la insulinoresistencia tiene un papel fundamental en la aparición de este trastorno. La evolución hacia la esteatohepatitis parece estar influenciada por diferentes factores, entre ellos el aumento del estrés oxidativo en la célula hepática, acompañado de la susceptibilidad genética que lo desarrolla. La mayoría de los autores coinciden en que el ultrasonido hepático es el más fiel para el diagnóstico del HGNA.^{10,11} El diagnóstico por biopsia hepática es el concluyente, a pesar de que no es un proceder de rutina.

El propósito de la investigación fue conocer la frecuencia del HGNA en pacientes obesos de edad pediátrica, la asociación de este a algunas variables clínicas y de laboratorio que pudieran tener un valor predictivo y la respuesta de esta alteración hepática al tratamiento dietético.

MÉTODOS

Se estudiaron 44 niños y adolescentes obesos seleccionados al azar. Los pacientes eran de uno y otro sexo (15 niñas y 29 varones) y se encontraban en edades comprendidas entre 4 y 16 años. Todos procedían de la consulta de Endocrinología del Hospital Pediátrico Universitario «Juan Manuel Márquez». Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo y retrospectivo. Los criterios de exclusión fueron la presencia de antecedentes de hepatitis viral aguda o crónica y el uso de drogas antiepilépticas. Se clasificaron estos pacientes en dos grupos de edades: de 4 a 9 años y de 10 a 16 años.

Se consideró la obesidad *ligera* cuando el sobrepeso era del 120 al 129 % del peso ideal para talla y sexo según las tablas de crecimiento y desarrollo de la población cubana, *moderada* para sobrepesos del 130 al 139 % del peso ideal y *severa* para el 140 % o más. La información sobre el tiempo de evolución de la obesidad se tomó de las historias clínicas.

A todos los pacientes se realizó glicemia en ayunas por el método de glucosa oxidasa,¹² colesterol total y triglicéridos por el método enzimático colorimétrico modificado en el

laboratorio SUMA,¹³ alanino de aminotransferasa (ALAT), aspartato de aminotransferasa (ASAT) —ambas por el método de Reitman S. y Frankel S.¹⁴ y ultrasonido hepático.

Se diagnosticó el HGNA cuando existió aumento de la ecogenicidad de la glándula. Las variables clínicas (tiempo de evolución de la enfermedad e intensidad de esta) y las bioquímicas mencionadas anteriormente, se relacionaron con el HGNA.

Se indicó dieta de 1200 kcal a todos los pacientes, independientemente de la edad, y se valoraron los resultados del tratamiento a los 6 meses. Estos fueron considerados *malos*, cuando los pacientes que no lograron perder peso o aumentaron de peso; *regular*; cuando los pacientes perdieron menos del 5 % del sobrepeso inicial y, *buenos*, cuando la pérdida de peso excedió el 5% del sobrepeso inicial. El método estadístico utilizado fue el chi cuadrado y se obtuvo un nivel de significación $p < 0,05$.

RESULTADOS

Encontramos hígado graso en el 48 % de los pacientes (21 pacientes), 11 de los cuales (52,4%) tenían edades entre los 4 y los 9 años y 10 pacientes (47,6 %), entre 10 y 16 años. Pertenecieron al sexo masculino 13 pacientes (62 %) y 8 (38 %), al femenino (Tabla 1). No existió en nuestro estudio relación alguna entre la afectación hepática y la edad y el sexo ($p > 0,05$).

Tabla 1. *Edad y sexo de los pacientes con HGNA*

Edad (años)	Sexo femenino	%	Sexo masculino	%	Total
4 -9	4	19	7	33	11
10 -16	4	19	6	29	10
Total	8	38	13	62	21

Constatamos que 2 los 21 pacientes con HGNA (9,5 %) tenían una obesidad de intensidad ligera; 5 (24 %), moderada y 14 (66,6 %) tenían una obesidad de intensidad severa, por lo que encontramos relación con esta variable clínica ($p < 0,05$). En lo referente al tiempo de evolución de la obesidad, encontramos que 19 (90,4 %) de los 21 pacientes con HGNA tenían un tiempo de evolución de más de 3 años y sólo 2 (9,6 %) tenían un tiempo de evolución menor de 3 años, por lo que hallamos relación con esta variable ($p < 0,05$).

Antes del tratamiento la relación hipertrigliceridemia e HGNA se comportó de la forma siguiente: en el grupo de pacientes en edades entre 4 y 9 años no se encontró hipertrigliceridemia y sólo 3 (14,2%) presentaron hipercolesterolemia, mientras que en el grupo de edades de 10 a 16 años (adolescentes), 7 pacientes (33 %) tuvieron hipertrigliceridemia y ninguno hipercolesterolemia. No se encontró relación significativa con ninguna de estas variables bioquímicas ($p > 0,05$).

En cuanto a los niveles de glicemia en ayunas, solo 3 pacientes (14,2 %) presentaron cifras entre 6,1 mmol/L y 6,9 mmol/L (intolerancia a hidratos de carbono). No encontramos relación entre alteraciones de la glicemia en ayunas y el HGNA ($p > 0,05$) (Tabla 2). Solamente 2 pacientes presentaron ALAT por encima de valores normales, por lo cual tampoco esta variable bioquímica tuvo relación con el HGNA ($p > 0,05$) en nuestro estudio.

Tabla 2. Glicemias en ayunas en los pacientes con HGNA antes del tratamiento

Glicemia (mmol/L)	Hígado Graso	
	N.º	%
< 6,1	18	85,7
6,1 –7	3	14,2
> 7	-	-
Total	21	100

Con respecto al tratamiento dietético, encontramos que a los 6 meses hubo 12 pacientes (57 %) con resultados *malos*, pues persistió el HGNA 9 de ellos (75 %). En 8 pacientes (38 %) el resultado fue *regular*, pues el HGNA desapareció en 6 de ellos (75 %). Sólo en 1 paciente los resultados se catalogaron de *buenos*, pues desapareció la afección hepática. Estos hallazgos nos permiten afirmar que la reducción de peso que produjo el tratamiento dietético tuvo efecto favorable en la mejoría del HGNA ($p < 0,05$) (Tabla 3).

Tabla 3. Persistencia del HGNA según resultado del tratamiento a los 6 meses

Persistencia	Bueno		Regular		Malo	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Sí	-	-	2	25	9	75
No	1	100	6	75	3	25
Total	1	100	8	100	12	100

Los niveles de triglicéridos permanecieron elevados después del tratamiento solamente en 2 pacientes. Los niveles elevados de colesterol, ALAT y las cifras de glicemia en ayunas en el rango de intolerancia se normalizaron al finalizar el tratamiento dietético.

DISCUSIÓN

El diagnóstico diferencial del HGNA del obeso debe realizarse con la hepatitis C, la enfermedad de Wilson y con algunos medicamentos. La obesidad, la diabetes mellitus de tipo 2 y las hiperlipemias son condiciones que se han relacionado con el HGNA, al igual que variables bioquímicas como aminotransferasas,¹⁵ perfiles lipídicos y glicéricos.¹⁶

Se ha señalado que del 30 % al 50 % de los niños obesos presentan ultrasonidos con signos

de HGNA.^{10,17,18} En nuestra investigación constatamos el 48 %. No encontramos relación entre la edad y sexo de los pacientes y el HGNA, hallazgos similares a los señalados por otros autores.¹⁰ El diagnóstico por biopsia hepática es el concluyente, pero este no es un proceder de rutina pues es un método cruento, que se reserva para el caso de sospecha de esteatohepatitis.

Constatamos que el 66,6 % de los pacientes con HGNA tenían una obesidad severa, por lo que encontramos relación con esta variable clínica. Con respecto al tiempo de evolución de la obesidad, el 90,4 % de los pacientes tenían un tiempo de evolución mayor de 3 años (época donde ya se establecen las alteraciones metabólicas crónicas de la obesidad), por lo que hallamos relación con esta variable. Similares hallazgos con relación al valor predictivo de la intensidad y el tiempo de evolución de la obesidad en el HGNA han sido señalados por otros investigadores.^{10,19}

La relación hipertrigliceridemia e HGNA se comportó de la forma siguiente: 7 pacientes (33 %), coincidentemente en edades entre los 10 a 16 años, tuvieron hipertrigliceridemia. No encontramos relación significativa con esta variable bioquímica, resultado similar al de otros investigadores.^[20] El hecho de que los 7 niños con niveles elevados de triglicéridos eran adolescentes es debido a que en este período de la vida se produce un rápido crecimiento y desarrollo por la gran producción de diferentes hormonas, algunas con acción antiinsulínica, aparece la insulinoresistencia de la adolescencia con la hiperinsulinemia compensadora^{21,22} y ello favorece el aumento de peso y la producción de triglicéridos.

No encontramos relación significativa entre las alteraciones de la glicemia en ayunas y el HGNA, lo cual ha sido también señalado por otros.¹⁸ Esta intolerancia a los carbohidratos está descrita en la obesidad, ya que los niveles elevados de ácidos grasos libres presentes producen insulinoresistencia, con la consiguiente aparición de hiperinsulinismo secundario y futura intolerancia a los hidratos de carbonos o diabetes mellitus de tipo 2 en individuos genéticamente predispuestos.

Solamente 2 pacientes presentaron ALAT por encima de los valores normales, por lo que esta variable bioquímica no tuvo relación significativa en nuestro estudio con el HGNA. Este resultado coincide con el obtenido por otros autores, pues solo se ha hallado correlación entre ellas y el HGNA en un 24 % de casos.²³ Los pacientes con esteatosis en el ultrasonido hepático y aminotransferasas normales pueden tener actividad inflamatoria y signos de fibrosis.²³

Por todo lo anterior, no encontramos valor predictivo de HGNA en las variables bioquímicas estudiadas (colesterol total, glicemia en ayunas y aminotransferasas). Los niveles elevados de insulina plasmática han sido señalados como el más importante contribuidor al desarrollo de la acumulación de grasa hepática y constituyen la variable de laboratorio más significativa.¹⁶

El tratamiento de niños y adolescentes obesos con HGNA es dietético y asociado a incrementos de la actividad física y el uso de antioxidantes (vitamina E). Los medicamentos que disminuyen la insulinoresistencia se están utilizando, pero se requieren todavía ensayos clínicos para validar su uso. Estos deben utilizarse si existen condiciones asociadas como la

diabetes mellitus de tipo 2 e hiperlipoproteinemias. Se necesitan trabajos futuros para alcanzar mejor comprensión de la patogénesis de la enfermedad y para desarrollar un tratamiento más efectivo. En nuestros pacientes la reducción de peso que produjo el tratamiento dietético tuvo efecto favorable en la mejoría del HGNA, lo cual ha sido constatado por otros.²⁰ Sólo en 2 pacientes los niveles de triglicéridos permanecieron elevados después del tratamiento. Los niveles elevados de colesterol, ALAT y las cifras de glicemia en ayunas en el rango de intolerancia se normalizaron al finalizar el tratamiento dietético. Es conocido que el tratamiento dietético mejora además los parámetros bioquímicos.^{10,11, 24}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shonfeld-Warden N, Craig H. Obesidad en niños. Consideraciones sobre sus causas y tratamiento. *Clin Ped N Am*. 1997; 2: 361-84.
2. Sharma S, Cruickshank JK. Cultural differences in assessing dietary intake and providing relevant dietary information to British African Caribbean population. *J Hum Diet*. 2001; 14 (6): 449-56.
3. Seidell JC. Obesity. A growing problem. *Acta Paediatr*. 1999 (Suppl); 428:46-50.
4. Lurbe E, Alvarez V, Liao Y, Tacons J, Cooper R, Cremades B. The impact of obesity and body fat distribution on ambulatory blood pressure in children and adolescence. *Am J Hypertens*. 1998; 11 (4): 418-24.
5. Dietz VW. Health consequence of obesity in youth. Childhood predictor of adult disease. *Pediatrics*. 1998; 11 (4): 418-24.
6. Pokka KV, Raitakari GT. Serum lipoprotein in children and young adults, determinants and treatment strategies. *Current Opin Lipidol*. 1996; 7 (4): 183-87.
7. Perez Martin A, Raynaud E, Merier J. Insulin resistance and associated metabolic abnormalities in muscle, effects of exercise. *Obesity*. 2001; 2: 47-59.
8. Aslanian SA. Metabolic differences between Caucasian and African American children and the relationship to type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002; 15 (Suppl): 509-17.
9. Willner IR, Walters B, Patil SR, Reuben A, Mosselli Y, Riely LA. Ninety patients with non alcoholic steatohepatitis. Insulin resistance, familial tendency and severity of disease *Am J gastroenterol*. 2001; 96 (10): 281-3.
10. Angulo P, Lindor K. Non alcoholic steatohepatitis. *World gastroenterology news*. 2001; 6 (3):39-40.
11. Tazawa Y, Nogushi H, Nishinomuya F. Effect of weight change on serum transaminase. *Acta Paed Jpn*. 1997; 39 (2):210-4.
12. Trinder P. Método enzimático colorimétrico para la determinación de glicemia. *Ann Clin Biochem*. 1969; 6:24-30.
13. -----, Método enzimático para la determinación de triglicéridos y colesterol. *Annn Clin Biochem*. 1969; 6:24-30.
14. Reitman S, Frankel S. Método para la determinación de alanintransferasa (ALAT) *Amer J Clin Path*. 1957; 28:56-60.
15. Tazawa Y, Nogushi H, Nishinomuya F. Serum alanine aminotransferasa activity in obese children. *Acta Paed Jpn*. 1997; 86 (3): 238-4.

16. Paradis V, Oelemuter G, Bonvoist F, Dargere Dparfait B, Vedaut M. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor, expression a potential mechanism involved in progression to fibrosis in non alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2001; 34 (4): 738-44.
17. Brunetti R, Rubino A. Liver involvement in obese children. *Ultrasonography and liver enzymes levels*. *Diag Dis Sci*. 1997; 42 (7): 1428-32.
18. Guzzaloni G, Grigori g, Minocci A. Liver steatosis in juvenile obesity, correlation with lipid profile, hepatic biochemical parameter and glycemic and insulinemic response to an oral tolerance test. *Int J Obese Relat Metab Dis*. 2000; 24(6): 112-6.
19. Kumar KS, Malet PF. Non alcoholic steatohepatitis. *Mayo Clin Proc*. 2000; 75 (7): 733-7.
20. Knobler H, Schattner A, Zhornicki J, Malnick SD, Keier D, Sokoloskaya, N, *et al*. Fatty liver in additional , treatable feature of insulin resistance syndrome. *QJM*. 1999; 92(2): 73-9.
21. Guercio G, Rivarola MA, Chaler E, Maceiras M, Belgorosky A. Relationship between the growth hormone/insulin-like growth factor-I axis, insulin sensitivity, and adrenal androgens in normal prepubertal and pubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(3): 1389-93.
22. Moran A, Jacobs DR Jr., Steinberger J, Cohen P, Hong CP, Prineas R, *et al*. Association between the insulin resistance of puberty and the insulin-like growth factor-I/growth hormone axis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(10): 4817-20.
23. Kawasaki T, Hashimoto N, KikvichimT. The relationship between fatty liver and hyperinsulinism in obese Japanese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997; 24(3): 317-21.
24. Fishbein MH, Stevens WR. La pérdida de peso es recomendable para el HGNA. *Pediatrics Radiol*. 2001; 31(11): 806-9.

Recibido: 8 de marzo de 2004. Aprobado: 30 de noviembre de 2005.

Dra. Larisa Pacheco Torres. Avenida 31 y calle 76, Marianao, Ciudad de La Habana.

Correo electrónico: rpineiro@infomed.sld.cu

¹Especialista I Grado en Pediatría y en Medicina General Integral.

²Especialista de II Grado en Endocrinología. Profesor Auxiliar de Pediatría.

³Especialista de II Grado en Gastroenterología. Profesor Auxiliar de Pediatría.

⁴Especialista en I Grado en Endocrinología.

⁵Especialista I Grado en Pediatría y en Medicina General Integral.